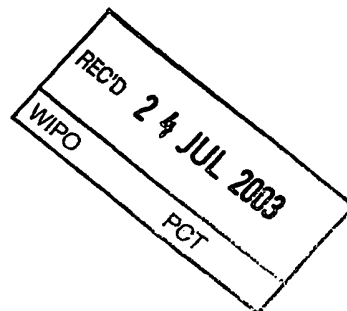


**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 26 193.8

**Anmeldetag:** 12. Juni 2002

**Anmelder/Inhaber:** MESSER GRIESHEIM GMBH, Frankfurt am Main/DE

**Bezeichnung:** Xenonhaltiges Spasmolytikum

**IPC:** A 61 K 33/00

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. Juli 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**BEST AVAILABLE COPY**

Faust

## Xenonhaltiges Spasmolytikum

Die Erfindung betrifft ein Arzneimittel, das Xenon enthält.

- 5 In der WO 02/22141 A2 wird der Einsatz von Xenon oder xenonhaltigen Gasen als Arzneimittel, insbesondere Herz-Kreislaufmittel, beschrieben.

- Zu den Spasmolytika zählen Arzneimittel, die den Tonus der glatten Muskulatur (Magen-Darm-Kanal, Gefäße, Bronchien) herabsetzen. Solche Arzneimittel sind
- 10 z.B. Papaverin, Nitroglycerin, Adrenalin und Adenosin.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein alternatives Spasmolytikum bereitzustellen.

- 15 Gegenstand der Erfindung ist ein Spasmolytikum mit den in Anspruch 1 beschriebenen Merkmalen.

- Das Spasmolytikum ist ein Stoff oder Stoffgemisch, das Xenon enthält. Das Spasmolytikum besteht vorzugsweise aus gasförmigem Xenon oder einem
- 20 Xenon-haltigen Gasmisch. Das Spasmolytikum wirkt im allgemeinen auf die glatte Muskulatur, insbesondere auf die glatte Muskulatur von Gefäßen. Das Spasmolytikum ist vorzugsweise ein Arzneimittel zur Behandlung von Vasospasmen.

- 25 Das Spasmolytikum ist vorzugsweise gasförmig, insbesondere enthält es keine festen oder flüssigen Bestandteile bei der Verabreichung, liegt also bei der Verabreichung bevorzugt als reine Gasphase vor. Das Spasmolytikum wird vorzugsweise durch Inhalation über die Lunge verabreicht und wird in diesem Fall als Inhalations-Spasmolytikum bezeichnet. Das Spasmolytikum wird bei
- 30 dem Menschen oder bei Säugetieren eingesetzt.

Das Spasmolytikum wird in der Regel als reines gasförmiges Xenon bereitgestellt. Das Spasmolytikum kann auch als Gasmisch bereitgestellt werden. Zum Einsatz kommt das Spasmolytikum in der Regel als ein die Atmung

unterhaltendes Gasgemisch, das Xenon und Sauerstoff enthält. Solche Gasgemische werden beispielsweise in der Notfallmedizin eingesetzt, wo Gasmisch- oder Gasdosiergeräte für den mobilen Einsatz zu aufwendig sind.

- 5 Gasförmiges Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische werden besonders vorteilhaft zur Prophylaxe von Spasmen, insbesondere Vasospasmen, eingesetzt. Die prophylaktische Verabreichung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasgemischen erfolgt beispielsweise präoperativ, intraoperativ oder postoperativ.

10

Das bereitgestellte Spasmolytikum oder das direkt bei der Anwendung, insbesondere in unmittelbarer Nähe zum Patienten, hergestellte Spasmolytikum ist beispielsweise ein Gasgemisch, das 1 bis 80 Vol.-% (bezogen auf Normalbedingungen, d.h. 20° C, 1 bar absolut) Xenon enthält (z. B. Rest

- 15 Sauerstoff). Vorteilhaft enthält das Spasmolytikum, das dem Patienten verabreicht wird, Xenon in subanästhetischen Mengen. Als subanästhetische Mengen von Xenon sind solche Mengen oder Konzentrationen von Xenon zu verstehen, die für eine Anästhesie nicht ausreichen. Das sind im allgemeinen Mengen bis zu 70 Vol.-% Xenon, vorzugsweise bis 65 Vol.-%, besonders
- 20 bevorzugt bis 60 Vol.-%, insbesondere 50 Vol.-% Xenon. Reines Xenon wird dementsprechend in den genannten Konzentrationen in das Atemgas des Patienten dosiert. Das heißt das dem Patienten zugeführte Atemgas enthält beispielsweise 5 bis 60 Vol.-%, 5 bis 50 Vol.-%, 5 bis 40 Vol.-%, 5 bis 30 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon. In besonderen Fällen, z.B. bei der Prophylaxe von
- 25 Spasmen, insbesondere bei längerer Beatmung, kann eine Dosierung von Xenon in dem Atemgas mit einer niedrigen Konzentration, beispielsweise 1 bis 35 Vol.-%, 5 bis 25 Vol.-% oder 5 bis 20 Vol.-% Xenon in dem Atemgas, vorteilhaft sein.

- 30 In Notfallsituationen kann es sinnvoll sein, Xenon in hoher Konzentration zu verabreichen.

Die Gasgemische enthalten vorzugsweise neben Xenon ein oder mehrere Gase oder bei Körpertemperatur und Normaldruck gasförmige Stoffe. Verwendbare

Gasgemische sind beispielsweise Xenon-Sauerstoff-Gasgemische oder Gasgemische von Xenon und einem oder mehreren Inertgasen wie Stickstoff oder einem Edelgas (z. B. Helium, Neon, Argon, Krypton) oder Xenon-Sauerstoff-Inertgas-Gasgemische. Die Beimischung eines Gases zum Xenon kann sehr

5 vorteilhaft sein, wenn wenig Xenon in den Körper gebracht werden soll.

Beispiele von Gasen oder Gasgemischen, die als Spasmolytikum, insbesondere als Vasospasmolytikum, eingesetzt werden, folgen: 1.) 100 Vol.-% Xenon; 2.) 70 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff; 3.) 65 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 4.) 65 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff; 5.) 60 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 6.) 60 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 7.) 60 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff; 8.) 55 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 9.) 55 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 10.) 55 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 11.) 55 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 12.) 55 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff; 13.) 50 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff; 14.) 50 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 15.) 50 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 16.) 50 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 17.) 50 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 18.) 45 Vol.-% Xenon / 55 Vol.-% Sauerstoff; 19.) 45 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 5 Vol.-% Stickstoff; 20.) 45 Vol.-% Xenon / 45 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 21.) 45 Vol.-% Xenon / 40 Vol.-% Sauerstoff / 15 Vol.-% Stickstoff; 22.) 45 Vol.-% Xenon / 35 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 23.) 45 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 24.) 45 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 25 Vol.-% Stickstoff; 25.) 40 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 30 Vol.-% Stickstoff; 26.) 40 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 10 Vol.-% Stickstoff; 27.) 35 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 28.) 35 Vol.-% Xenon / 65 Vol.-% Sauerstoff; 29.) 30 Vol.-% Xenon / 70 Vol.-% Sauerstoff; 30.) 30 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 20 Vol.-% Stickstoff; 31.) 30 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 32.) 20 Vol.-% Xenon / 80 Vol.-% Sauerstoff; 33.) 20 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 50 Vol.-% Stickstoff; 34.) 15 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 55 Vol.-% Stickstoff; 35.) 15 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 35 Vol.-% Stickstoff; 36.) 10 Vol.-% Xenon / 90 Vol.-% Sauerstoff;

- 37.) 10 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 40 Vol.-% Stickstoff; 38.) 10 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 60 Vol.-% Stickstoff; 39.) 10 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 40.) 5 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 70 Vol.-% Stickstoff; 41.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 42.) 5 Vol.-% Xenon / 50 Vol.-% Sauerstoff / 45 Vol.-% Stickstoff; 43.) 5 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 65 Vol.-% Stickstoff; 44.) 5 Vol.-% Xenon / 95 Vol.-% Sauerstoff; 45.) 1 Vol.-% Xenon / 99 Vol.-% Sauerstoff; 46.) 1 Vol.-% Xenon / 30 Vol.-% Sauerstoff / 69 Vol.-% Stickstoff; 47.) 1 Vol.-% Xenon / 25 Vol.-% Sauerstoff / 74 Vol.-% Stickstoff.

10

- Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch dient vorzugsweise zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Spasmen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Vasospasmen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebralen Vasospasmen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen, insbesondere zur Herstellung eines gasförmigen Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von cognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom, zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn.

25

- Weiter werden Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische vorteilhaft als Arzneimittel zur Behandlung von Zuständen mit Sauerstoffmangel, insbesondere Sauerstoffmangel im Gehirn, eingesetzt. Beispielsweise werden Xenon oder Xenon-haltige Gasgemische in Notsituationen eingesetzt wie der Behandlung von Lawinenopfern oder bei der Wiederbelebung bei Herzversagen. Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch wird auch zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Oxygenierung des Körpers, insbesondere des Gehirns.

30

Ferner werden Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch wird auch zur Herstellung eines Bronchospasmolytikums verwendet.

Die genannten, besonderen Medikamente (Arzneimittel) werden als spezielle Formen eines Spasmolytikums betrachtet. Der Begriff "Spasmolytikum" ist der allgemeine Begriff, dem die besonders aufgeführten Medikamente untergeordnet werden. Die Ausführungen zur Zusammensetzung und Verabreichung des Spasmolytikums sind daher auf die besonderen Medikamente übertragbar.

Das Spasmolytikum und die besonderen Arzneimittel werden präoperativ, intraoperativ oder postoperativ eingesetzt.

Besonders vorteilhaft wird das Spasmolytikum in der Intensivmedizin eingesetzt, insbesondere wenn das Arzneimittel über einen längeren Zeitraum verabreicht werden muß, beispielsweise bei der Langzeitbeatmung. Hier hat das Arzneimittel den besonderen Vorteil, nach derzeitigem Kenntnisstand keine Nebenwirkungen zu haben. Es bilden sich im Körper bei Verwendung von Xenon oder Xenon-haltigen Gasen als Arzneimittel keine Metabolite im Körper und es findet im Körper keine Anreicherung des Arzneimittels statt.

Xenon wird insbesondere bei der Langzeitbeatmung und bei der Prophylaxe in subanästhetischen Konzentrationen im atembaren Gas (Atemgas) verabreicht. Insbesondere bei der Langzeitbeatmung ist die Verabreichung von atembaren Gasen mit einem Gehalt von 5 bis 45 Vol.-% Xenon, vorzugsweise 5 bis 40 Vol.-% Xenon, vorteilhaft. Bei der Langzeitbeatmung hat das atembare Gas beispielsweise einen Gehalt von 20 bis 30 Vol.-% Sauerstoff, wobei Sauerstoffgehalt bei Bedarf zeitweise z. B. 30 bis 95 Vol.-% Sauerstoff erhöht werden kann. Das restliche Gas in dem atembaren Gas besteht in der Regel aus Stickstoff oder einem anderen Inertgas.

Vorteilhaft werden Xenon- und Sauerstoff-haltige Gasgemische insbesondere im Homecare-Bereich zur Sauerstoffversorgung (z.B. Sauerstoff-Langzeittherapie, insbesondere bei Asthma oder COPD (chronisch obstruktive

Atemwegserkrankung / Chronic Obstructive Pulmonary Disease) oder bei akuter Atemnot) von spontanatmenden Patienten eingesetzt. Die Xenon- und Sauerstoff-haltigen Gasgemische haben beispielsweise einen Xenon-Gehalt im Bereich von 1 bis 30 Vol.-% Xenon, vorzugsweise im Bereich von 1 bis 20 Vol.-% Xenon, insbesondere im Bereich von 1 bis 10 Vol.-% Xenon. Das Gasgemisch wird in Druckgasbehältern oder als tiefkaltverflüssigtes Gas in Isolierbehältern bereitgestellt.

Das eingesetzte Xenon-Gas hat im allgemeinen die natürliche Isotopenzusammensetzung. Die Isotopenzusammensetzung des Xenons kann sich von der natürlichen Isotopenzusammensetzung unterscheiden.

Das Xenon-Gas wird vorzugsweise in hoher Reinheit, wie für medizinische Gase üblich, eingesetzt. Das Xenon-Gas dient vorzugsweise als reines Gas oder im Gemisch mit anderen Gasen zur Herstellung eines gasförmigen Arzneimittels für die genannten Anwendungen.

Gasförmiges Xenon (reines Xenon) wird im allgemeinen als komprimiertes Gas in Druckgasbehältern wie Druckgasflaschen oder Druckdosen bereitgestellt.

Auch können Xenon-haltige Gasgemische in Druckgasbehältern bereitgestellt werden. Das gasförmige Arzneimittel kann auch in einem Behälter als verflüssigtes Gas oder Gasgemisch oder in kälteverfestigter Form bereitgestellt werden.

Das Spasmolytikum wird in der Regel mit einem Beatmungsgerät mit einer Gasdosiereinheit oder mit einem Anästhesiegerät verabreicht. Das Arzneimittel wird vorteilhaft direkt zur Anwendung aus den reinen Gasen hergestellt, beispielsweise durch Zusammenmischen von Xenon, Sauerstoff und gegebenenfalls einem Inertgas (z. B. mit Hilfe eines Anästhesiegerätes) in unmittelbarer Nähe zum Patienten.

Das Spasmolytikum wird in der Regel als feuchtes Gas oder wasserdampf-gesättigtes Gas dem Patienten verabreicht.

Das Spasmolytikum gemäß der Erfindung, insbesondere das gasförmige und inhalativ verabreichte Spasmolytikum, wird auch in Kombination mit einem herkömmlichen, insbesondere oral oder intravenös verabreichten Spasmolytikum (z.B. Papaverin, Nitroglycerin, Adrenalin und Adenosin) verwendet. Dies erlaubt unter anderem eine

5 bessere Abstimmung auf die individuellen Krankheitszustände des Patienten, wobei die zum Teil abweichenden Wirkungen der verschiedenen Spasmolytika gezielt so eingesetzt und dosiert werden, daß sich die Wirkungen der Spasmolytika vorteilhaft ergänzen. Das Spasmolytikum gemäß der Erfindung und ein oder mehrere herkömmliche Spasmolytika werden demgemäß als Kombinationsmedikament

10 verwendet. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit ein Spasmolytikum, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und ein oral oder intravenös verabreichtes Spasmolytikum als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung von Spasmen, insbesondere Vasospasmen. Ebenso vorteilhaft ist die Kombination des Xenon-haltigen

15 Spasmolytikums mit einem Vasodilatator wie NO oder einer NO-abgebenden Substanz.



**Patentansprüche**

1. **Spasmolytikum**, enthaltend Xenon oder ein Xenon-haltiges Gasgemisch.
2. **Spasmolytikum** nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Xenon in anästhetisch wirksamen oder in subanästhetischen Mengen enthalten ist.
3. **Spasmolytikum** nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Spasmolytikum als Rest Sauerstoff oder Sauerstoff und ein Inertgas enthält.
4. **Spasmolytikum**, enthaltend Xenon oder ein xenonhaltiges Gas und ein oral oder intravenös verabreichtes Spasmolytikum als Kombinationspräparat zur gleichzeitigen, getrennten oder zeitlich abgestuften Anwendung bei der Behandlung von Spasmen.
5. **Spasmolytikum** nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Spasmolytikum zur Behandlung von Vasospasmen verwendet wird.
6. **Verwendung** von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Spasmen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Vasospasmen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebralen Vasospasmen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen, insbesondere zur Herstellung eines gasförmigen Medikamentes zur Behandlung von Durchblutungsstörungen im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von cerebraler Perfusionsstörung, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von kognitiven Störungen, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe von Schlaganfall, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Sauerstoffversorgung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Post Ischämie Syndrom oder zur Herstellung eines Medikamentes zur Durchblutungsförderung im Gehirn, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Oxygenierung des Körpers, zur Herstellung eines Medikamentes zur Verbesserung der Oxygenierung des Gehirns oder zur Herstellung eines Bronchospasmolytikums.

2. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur cerebralen Protektion.

3. Verwendung von Xenon oder von einem Xenon-haltigen Gasgemisch zur Herstellung eines Medikamentes zur Prophylaxe und/oder Therapie von kognitiven Leistungsstörungen, auch postoperativ.

Zusammenfassung

**Xenonhaltiges Spasmolytikum**

- 5 Xenon oder Xenon-haltige Gase werden als Spasmolytikum, insbesondere als Vasospasmolytikum eingesetzt.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**